

4



REC'D 13 JUL 2000

WIPO

PCT

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

Bescheinigung

Die Hahn-Schickard-Gesellschaft für angewandte Forschung e.V. in Villingen-Schwenningen/Deutschland hat eine Patentanmeldung unter der Bezeichnung

"Vorrichtung und Verfahren zum Aufbringen von Mikrotröpfchen
auf ein Substrat"

am 23. März 1999 beim Deutschen Patent- und Markenamt eingereicht.

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patent- und Markenamt vorläufig das Symbol
B 05 B 17/04 der Internationalen Patentklassifikation erhalten.

München, den 25. Mai 2000

Deutsches Patent- und Markenamt

Der Präsident

Im Auftrag

Ebert

Aktenzeichen: 199 13 076.0

Schoppe & Zimmermann · Postfach 710867 · 81458 München

**Hahn-Schickard-Gesellschaft
für angewandte Forschung e. V.
Wilhelm-Schickard-Straße 10
.
D-78052 Villingen-Schwenningen**

**Vorrichtung und Verfahren zum Aufbringen von
Mikrotröpfchen auf ein Substrat**

Vorrichtung und Verfahren zum Aufbringen von Mikrotröpfchen auf ein Substrat

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf eine Vorrichtung zum Aufbringen zumindest eines Mikrotröpfchens auf ein Substrat sowie auf einen Dosierkopf zur Verwendung in einer solchen Vorrichtung. Die vorliegende Erfindung bezieht sich ferner auf ein Verfahren zum Aufbringen zumindest eines Mikrotröpfchens auf ein Substrat. Insbesondere bezieht sich die vorliegende Erfindung auf solche Vorrichtungen und Verfahren, die geeignet sind, sogenannte Biochips, bei denen eine Mehrzahl unterschiedlicher Analyte auf ein Substrat aufgebracht sind, um unterschiedliche Stoffe in einer unbekannten Probe nachzuweisen, zu erzeugen.

Die zunehmende Entschlüsselung der Genome von Menschen, Tieren und Pflanzen schafft eine Vielzahl neuer Möglichkeiten, von der Diagnose von genetisch bedingten Krankheiten bis hin zur wesentlich beschleunigten Suche nach pharmazeutisch interessanten Wirkstoffen. So werden beispielsweise die oben genannten Biochips künftig eingesetzt werden, um Lebensmittel hinsichtlich einer Vielzahl möglicher, gentechnisch veränderter Bestandteile zu untersuchen. In einem weiteren Anwendungsgebiet können derartige Biochips verwendet werden, um bei genetisch bedingten Krankheiten den genauen Gendefekt festzustellen, um daraus die ideale Strategie zur Behandlung der Krankheit abzuleiten.

Die Biochips, die für derartige Anwendungen verwendbar sind, bestehen in der Regel aus einem Trägermaterial, d.h. einem Substrat, auf welches eine Vielzahl unterschiedlicher Substanzen in Form eines Rasters, aufgebracht wird. Typische Rasterabstände in dem Array liegen zwischen 100 μm und 1.000 μm . Die Vielfalt der unterschiedlichen Substanzen, die als

sogenannte Analyte bezeichnet werden, auf einem Biochip reicht je nach Anwendung von einigen wenigen unterschiedlichen Stoffen bis hin zu einigen 100.000 verschiedenen Stoffen pro Substrat. Mit jedem dieser unterschiedlichen Analyte kann ein ganz bestimmter Stoff in einer unbekannten Probe nachgewiesen werden.

Bringt man eine unbekannte Probenflüssigkeit auf einen Biochip auf, so treten bei bestimmten Analyten Reaktionen auf, die über geeignete Verfahren, beispielsweise eine Fluoreszenzerfassung detektiert werden können. Die Anzahl der unterschiedlichen Analyte auf dem Biochip entspricht dabei der Anzahl der unterschiedlichen Bestandteile in der unbekannten Probenflüssigkeit, die mit dem jeweiligen Biochip gleichzeitig analysiert werden können. Bei einem solchen Biochip handelt es sich somit um ein Diagnosewerkzeug, mit welchem eine unbekannte Probe gleichzeitig und gezielt hinsichtlich einer Vielzahl von Inhaltsstoffen untersucht werden kann.

Zum Aufbringen der Analyte auf ein Substrat, um einen solchen Biochip zu erzeugen, sind derzeit drei grundsätzlich verschiedene Verfahren bekannt. Diese Verfahren werden alternativ je nach benötigter Stückzahl der Biochips bzw. nach notwendiger Analytenzahl pro Chip eingesetzt.

Das erste Verfahren wird als "Contactprinting" bezeichnet, wobei bei diesem Verfahren ein Bündel aus Stahlkapillaren verwendet wird, die im Inneren mit verschiedenen Analyten gefüllt sind. Dieses Bündel aus Stahlkapillaren wird auf das Substrat gestempelt. Beim Abheben des Bündels bleiben die Analyte in Form von Mikrotröpfchen an dem Substrat haften. Bei diesem Verfahren wird die Qualität des Druckmusters allerdings sehr stark durch die Wirkung von Kapillarkräften bestimmt und hängt dadurch von einer Vielzahl von kritischen Parametern ab, beispielsweise der Qualität und der Beschichtung der Oberfläche des Substrats, der genauen Geometrie der Düse und vor allem von den verwendeten Medien. Daneben ist

das Verfahren sehr anfällig gegenüber Verunreinigungen des Substrats sowie der Düsen. Dieses eben beschriebene Verfahren eignet sich bis zu einer Analytenvielfalt von einigen 100 pro Substrat.

Bei einem zweiten Verfahren zum Erzeugen von Biochips, dem sogenannten "Spotting" werden meist sogenannte Mikrodispenser eingesetzt, die ähnlich wie Tintendrucker in der Lage sind, einzelne Mikrotröpfchen einer Flüssigkeit auf einen entsprechenden Steuerbefehl hin auf ein Substrat zu schießen. Ein solches Verfahren wird als "drop-on-demand" bezeichnet. Solche Mikrodispenser sind von einigen Firmen kommerziell erhältlich. Der Vorteil bei diesem Verfahren liegt darin, daß die Analyte berührungslos auf ein Substrat aufgebracht werden können, wobei der Einfluß von Kapillarkräften bedeutungslos ist. Ein wesentliches Problem besteht jedoch darin, daß es sehr teuer und überaus schwierig ist, eine Vielzahl von Düsen, die alle mit unterschiedlichen Medien versorgt werden, parallel, bzw. in einem Array, anzuordnen. Das limitierende Element ist hierbei die Aktorik sowie die Medienlogistik, die nicht in dem gewünschten Maße miniaturisierbar sind.

Als ein drittes Verfahren zur Herstellung von Biochips wird derzeit das sogenannte "Syntheseverfahren" verwendet, bei dem die Analyte, die in der Regel aus einer Kette aneinanderhängender Nukleinsäuren bestehen, chemisch auf dem Substrat hergestellt, also synthetisiert werden. Zur Abgrenzung der räumlichen Position der unterschiedlichen Analyte werden Verfahren verwendet, wie sie aus der Mikroelektronik bekannt sind, beispielsweise Lithographieverfahren mit Maskentechnik. Dieses Syntheseverfahren ist unter dem genannten Verfahren mit Abstand das teuerste, wobei jedoch die größte Analytenvielfalt auf einem Chip herstellbar ist, in der Größenordnung von 100.000 verschiedenen Analyten pro Substrat.

Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, Vorrichtungen und Verfahren zu schaffen, die es ermöglichen, Mikrotröpfchen einzeln oder in einem regelmäßigen Muster kostengünstig und exakt auf ein Substrat aufzubringen.

Diese Aufgabe wird durch eine Vorrichtung nach Anspruch 1, einen Dosierkopf nach Anspruch 7 sowie ein Verfahren nach Anspruch 12 gelöst.

Die vorliegende Erfindung schafft eine Vorrichtung zum Aufbringen zumindest eines Mikrotröpfchens auf ein Substrat, die einen Dosierkopf mit zumindest einer Düsenöffnung aufweist. Eine Antriebseinrichtung ist vorgesehen, um den Dosierkopf mit einer Beschleunigung zu beaufschlagen, derart, daß trägheitsbedingt ein Mikrotröpfchen aus der Düsenöffnung auf das Substrat getrieben wird.

Der erfindungsgemäße Dosierkopf besitzt einen Dosierkopfkörper, in dem die zumindest eine Düsenöffnung gebildet ist, wobei der Dosierkopfkörper ferner einen Flüssigkeitsspeicherbereich aufweist, der mit der Düsenöffnung fluidmäßig verbunden ist, derart, daß durch ein Beaufschlagen des Dosierkopfes mit einer Beschleunigung durch die Trägheit einer in dem Flüssigkeitsspeicherbereich vorliegenden Flüssigkeit ein Mikrotröpfchen aus der Düsenöffnung treibbar ist. Dabei kann der Flüssigkeitsspeicherbereich vorzugsweise durch eine Steigleitung gebildet sein, die sich in einer Richtung, die entgegengesetzt zu der Richtung, in der das Mikrotröpfchen aus dem Dosierkopf treibbar ist, von der Düsenöffnung weg erstreckt.

Bei dem erfindungsgemäßen Verfahren zum Aufbringen zumindest eines Mikrotröpfchens auf ein Substrat wird zunächst ein mit einer Düsenöffnung fluidmäßig verbundener Flüssigkeitsspeicherbereich mit einer Flüssigkeitsmenge befüllt, wobei die Düsenöffnung und der Flüssigkeitsspeicherbereich in einem Dosierkopf gebildet sind. Nachfolgend wird der Dosierkopf

mit einer Beschleunigung beaufschlagt, derart, daß durch die Trägheit der Flüssigkeitsmenge ein Mikrotröpfchen aus der Düsenöffnung getrieben wird.

Die vorliegende Erfindung schafft somit Vorrichtungen und Verfahren, mit denen Biochips kostengünstig in hohen Stückzahlen hergestellt werden können. Die Erfindung basiert dabei auf der Erkenntnis, daß durch eine mechanische Beschleunigung, mit der ein Dosierkopf durch ein externes mechanisches System beaufschlagt wird, Mikrotröpfchen aus dem Dosierkopf getrieben werden können. Bei dem externen mechanischen System, das eine Antriebseinrichtung darstellt, können beliebige geeignete Vorrichtungen verwendet werden, beispielsweise Piezo-Biegewandler, Piezo-Stapel, pneumatische Antriebe und dergleichen. Auf eine Flüssigkeit, die sich in mit der Düsenöffnung fluidmäßig verbundenen Bereichen, d.h. beispielsweise der Düse selbst, einer Medienleitung und einem Reservoir befinden wirken dabei Trägheitskräfte. Da die Flüssigkeit nicht starr mit dem Dosierkopf verbunden ist, ergibt sich infolge der Trägheitskräfte eine Beschleunigung der Flüssigkeit relativ zu dem die Flüssigkeit tragenden Dosierkopf. Die Flüssigkeit setzt sich somit relativ zu dem Dosierkopf in Bewegung. Ist diese Relativbewegung zwischen der sich in der Düse befindlichen Flüssigkeit und der Düsenöffnung groß genug, so reißt ein Mikrotropfen an der Düse ab. Die Größe dieses Tropfens ist durch die Größe und Dauer der Beschleunigung des Dosierkopfes, die Größe der Flüssigkeitsmasse, durch deren Trägheit der Ausstoß bewirkt wird, den Düsendurchmesser sowie den Strömungswiderstand der Bewegung der Flüssigkeit in dem Dosierkopf bestimmt. Die Richtung der Beschleunigung, mit der der Dosierkopf beaufschlagt wird, muß dabei so orientiert sein, daß die Flüssigkeit aufgrund ihrer Trägheit aus der Düse herausgeschleudert wird und sich nicht in Flüssigkeitsspeicherbereiche oder Medienleitungen in dem Dosierkopf zurückzieht.

Durch die vorliegende Erfindung wird vorzugsweise gleichzei-

tig eine Mehrzahl von Mikrotröpfchen auf ein Substrat aufgebracht, so daß kostengünstig und zuverlässig beispielsweise ein Biochip, bei dem unterschiedliche biologisch relevante Stoffe in einem regelmäßigen Muster auf ein Substrat aufgebracht sind, zu erzeugen. Durch die Beschleunigung des Dosierkopfes ist es möglich, aus jeder einzelnen Düse in einem Dosierkopf gleichzeitig ein Mikrotröpfchen herauszutreiben, wobei die Trägheit der Flüssigkeit genutzt wird.

Der Dosierkopf kann dabei mit unterschiedlichen Beschleunigungen beaufschlagt werden, um den Ausstoß von Flüssigkeitströpfchen zu bewirken. Eine Möglichkeit besteht darin, den Dosierkopf aus einer Position benachbart zu dem Substrat sehr stark aus seiner Ruhelage heraus zu beschleunigen, um eine Bewegung des Dosierkopfes von dem Substrat weg zu bewirken. Eine alternative Möglichkeit besteht darin, den Dosierkopf aus einer kontinuierlichen Bewegung zu dem Substrat hin heraus abrupt abzubremsen, wobei dieses Abbremsen beispielsweise durch einen mechanischen Anschlag unterstützt werden kann. Daneben ist es ebenfalls möglich, eine mechanisch genügend steife Halterung für den Dosierkopf vorzusehen, die in Bereiche der Eigenfrequenz derselben angeregt wird, derart, daß die Halterung und damit der Dosierkopf eine Halbschwingung durchführt. Die maximale Beschleunigung tritt in diesem Fall im Umkehrpunkt der Schwingung auf, so daß die Halterung und der Dosierkopf derart angeordnet werden, daß der Dosierkopf im Umkehrpunkt der Schwingung benachbart zu dem Substrat angeordnet ist.

Der erfindungsgemäße Dosierkopf kann eine oder eine Vielzahl von Düsen enthalten, wobei die Düsen in dem gleichen gegenseitigen Abstand zueinander angeordnet sind, in dem Fluidtropfen auf das Substrat aufgebracht werden sollen. Wenn die Düsen sehr nahe zueinander angeordnet sein sollen, d.h. wenn ein sehr enges Array unterschiedlicher Substanzen auf dem Substrat erzeugt werden soll, ist es vorteilhaft, daß jede Düse durch eine eigene Medienleitung mit einem größeren,

außenliegenden Reservoir verbunden ist, über welches jede Düse mit einer bestimmten Flüssigkeit versorgt werden kann. Liegen die Düsen weit genug auseinander, so daß sie mit konventionellen Verfahren, beispielsweise mittels Standard-Pipettierautomaten, mit Flüssigkeit versorgt werden können, so kann auf die Medienleitungen sowie die außenliegenden Flüssigkeitsreservoirs verzichtet werden. In diesem Fall kann das Flüssigkeitsreservoir direkt über der Düse angeordnet sein.

Ein solcher Dosierkopf kann nun aus einer Bewegung auf das Substrat zu unmittelbar vor dem Substrat schlagartig abgebremst werden. Die Flüssigkeit behält aufgrund ihrer Trägheit und aufgrund der Tatsache, daß sie mit dem Dosierkopf nicht starr verbunden ist, diese Bewegung bei und wird aus der Düse heraus auf das Substrat geschleudert. Alternativ kann ein unmittelbar über einem Substrat befindlicher, ruhender Dosierkopf schlagartig vom Substrat weg beschleunigt werden. Die Flüssigkeit kann nun aufgrund ihrer Trägheit und aufgrund der Tatsache, daß sie mit dem Dosierkopf nicht starr verbunden ist, dieser Bewegung nicht folgen. Sie verläßt die Düse entgegengesetzt zur Richtung der Bewegung des Dosierkopfes, die durch die Beschleunigung von dem Substrat weg bewirkt wird, und steht zunächst frei im Raum, bevor die Tropfen aufgrund der Schwerkraft auf das Substrat fallen. Hierbei kann eine Vorrichtung vorgesehen sein, um ein elektrostatisches Feld zwischen Dosierkopf und Substrat zu erzeugen, um dadurch das Aufbringen der Tröpfchen auf das Substrat zu unterstützen.

In beiden oben genannten Fällen ist es günstig, wenn die Beschleunigung des Dosierkopfes in einer Position geschieht, in der der Abstand zwischen den Düsen in dem Dosierkopf und dem Substrat sehr gering ist. Dann ist gewährleistet, daß, wenn sich beim Ablösen der Mikrotropfen jeweils Satellitentropfen bilden, diese sich spätestens auf dem Substrat mit dem Muttertropfen vereinigen. Durch den geringen Abstand ist

sichergestellt, daß die Satellitentropfen auch dann auf dem Muttertropfen landen, wenn sie die Düse unter einem etwas anderen Winkel verlassen haben.

Die vorliegende Erfindung schafft somit Vorrichtungen und Verfahren, durch die Mikrotröpfchen, insbesondere von biologisch relevanten Stoffen, erzeugt und in einem regelmäßigen Muster auf ein Substrat aufgebracht werden können.

Bevorzugte Ausführungsbeispiele der vorliegenden Erfindung werden nachfolgend bezugnehmend auf die beiliegenden Zeichnungen näher erläutert. Es zeigen:

Fig. 1 schematisch ein bevorzugtes Ausführungsbeispiel einer erfindungsgemäßen Vorrichtung zum Aufbringen von Mikrotröpfchen auf ein Substrat;

Fig. 2 schematisch eine Querschnittansicht eines Ausführungsbeispiels eines erfindungsgemäßen Dosierkopfes;

Fig. 3 schematisch eine Unteransicht des in Fig. 2 gezeigten Dosierkopfes;

Fig. 4 schematisch eine Draufsicht des in Fig. 2 gezeigten Dosierkopfes; und

Fig. 5, 6, 7a) und 7b) schematisch Querschnittansichten alternativer Ausführungsbeispiele von erfindungsgemäßen Dosierköpfen.

In Fig. 1 ist eine schematische Querschnittansicht eines bevorzugten Ausführungsbeispiels einer erfindungsgemäßen Vorrichtung zum Aufbringen von Mikrotröpfchen auf ein Substrat 2 dargestellt. Wie in Fig. 1 gezeigt ist, ist ein Piezo-Biegewandler 4 einseitig an einer Halterung 6 eingespannt, wobei an dem nicht eingespannten Ende des Piezo-Biegewandlers 4 ein Dosierkopf 8 angebracht ist. Bevorzugte Ausführungs-

beispiele des Dosierkopfes 8 werden später beziehend auf die Fig. 2 bis 7 näher erläutert. Wie ferner in Fig. 1 zu sehen ist, ist die Halterung 6 derart ausgestaltet, daß dieselbe einen Anschlag 10 bildet, durch den eine Bewegung des Piezo-Biegewandlers 4 und somit des Dosierkopfes 8, die schematisch durch den Pfeil 12 gezeigt ist, bei der Darstellung von Fig. 1 nach unten begrenzt ist. Der Dosierkopf 8 weist eine Mehrzahl von Düsenöffnungen 14 auf, über denen jeweils eine Flüssigkeitsmenge angeordnet ist, wie durch das Bezugszeichen 16 schematisch angezeigt ist und im weiteren detaillierter erläutert wird.

Im Betrieb wird nun der Piezo-Biegewandler 4 angetrieben, um den Dosierkopf 8 nach unten zu bewegen. Diese Bewegung wird abrupt beendet, wenn das rechte Ende des Piezo-Biegewandlers auf den Anschlag 10 trifft, so daß der Dosierkopf 8 mit einer starken negativen Beschleunigung beaufschlagt wird. Durch diese starke negative Beschleunigung bewirkt die Trägheit der oberhalb der Düsenöffnungen 14 angeordneten Flüssigkeitsmengen 16, daß ein Mikrotröpfchen aus den Düsenöffnungen 14 getrieben wird und auf das Substrat 2 trifft. Handelt es sich dabei jeweils um unterschiedliche Flüssigkeiten, kann dadurch mittels der Mehrzahl von Düsenöffnungen 14 ein Array von Analyten auf dem Substrat 2 erzeugt werden. Wie in Fig. 1 schematisch gezeigt ist, ist es vorteilhaft, daß der Dosierkopf 8 zu dem Zeitpunkt, zu dem derselbe mit der negativen Beschleunigung beaufschlagt wird, unmittelbar benachbart zu dem Substrat angeordnet ist, um ein exaktes Positionieren der Mikrotröpfchen auf dem Substrat 2 zu ermöglichen und ferner zu bewirken, daß mögliche Satelliten-tröpfchenanteile sich mit dem Muttertröpfchen vereinigen.

Das tatsächliche Profil der Beschleunigung, mit der der Dosierkopf beaufschlagt wird, kann über die Flankensteilheit des Spannungssignals, mit dem der Biegewandler angetrieben wird, variiert werden. Die Amplitude der Bewegung kann einfach über die Länge des Piezo-Biegewandlers oder die Ampli-

tude des Spannungssignals angepaßt werden, wobei, wie in Fig. 1 gezeigt ist, ein Anschlag 10 vorgesehen sein kann, um das abrupte Abbremsen des Dosierkopfes zu unterstützen. Alternativ kann es ausreichend sein, ein schlagartiges Abbremsen des Dosierkopfes über ein elektrisches Steuersignal mit hoher Flankensteilheit zu bewirken.

Neben dem in Fig. 1 dargestellten Piezo-Biegewandler kann als Antriebseinrichtung zur schlagartigen Beschleunigung des Dosierkopfes beispielsweise ein Piezo-Stapelaktor verwendet werden. In diesem Fall empfiehlt es sich jedoch, die Weglänge des Aktors, die typischerweise zwischen 20 μm und 100 μm liegt, durch einen mechanischen Hebel zu vergrößern. Insgesamt ist es vorteilhaft, wenn die gesamte Strecke, um die der Dosierkopf bewegt wird, größer ist als der Durchmesser des Tropfens, der aus der Düse ausgeschleudert werden soll. Bei sehr kleinen Bewegungen besteht sonst die Gefahr, daß ein Tropfen, der sich bereits außerhalb der Düse befindet, wieder in die Düse zurückgezogen wird, bevor er vollständig abreißen kann. Überdies kann es vorteilhaft sein, den Dosierkopf nach dem schlagartigen Abbremsen, nachdem sich derselbe auf das Substrat zubewegt hat, wieder mit hoher Geschwindigkeit von dem Substrat wegzubewegen, um dadurch das Abreißen des Tropfens vorteilhaft zu beeinflussen.

Insgesamt ist es vorteilhaft, den Dosierkopf 8 und die mechanische Antriebsvorrichtung, die bei dem Ausführungsbeispiel in Fig. 1 durch den Piezo-Biegewandler 4 und die Halterung 6 gebildet ist, modular auszulegen, so daß der Dosierkopf einfach ausgetauscht werden kann.

Bezugnehmend auf die Fig. 2 bis 7 werden nachfolgend Ausführungsbeispiele des erfindungsgemäßen Dosierkopfes näher erläutert. Bei dem Dosierkopf kann es sich beispielsweise um einen Chip handeln, der mit den Verfahren der Silizium-Mikromechanik hergestellt ist. Eine schematische Querschnittsansicht eines solchen Chips ist in Fig. 2 gezeigt und mit

dem Bezugszeichen 20 bezeichnet, wobei Fig. 2 ferner eine vergrößerte Ansicht 22 des Bereichs, in dem die Düsenöffnungen 14 angeordnet sind, enthält. Die Düsen 14 sind in der Unterseite des Chips 20 mikrostrukturiert und gegenüber der umgebenden Siliziumoberfläche exponiert. In Fig. 2 sind sechs nebeneinander angeordnete Düsen 14 dargestellt, wobei eine Unteransicht des Chips mit dem in der Unterseite desselben strukturierten Düsen 14 in Fig. 3 gezeigt ist, wobei zu sehen ist, daß das dargestellte Ausführungsbeispiel eines Dosierkopfes vierundzwanzig Düsen enthält. Wie ebenfalls zu erkennen ist, sind die Düsen gegenüber der umgebenden Siliziumoberfläche exponiert, wobei der Dosierkopf in der Unteransicht desselben von einer Umrandung 24 umgeben ist. Die Düsen 14 sind bei dem dargestellten Ausführungsbeispiel über Medienleitungen 26, wobei in Fig. 2 lediglich zwei Medienleitungen für die äußersten Düsen dargestellt sind, mit Medienreservoirs verbunden, die beispielsweise ebenfalls auf dem Chip integriert sein können.

Eine schematische Draufsicht des in Fig. 2 gezeigten Dosierkopfes 20 ist in Fig. 4 dargestellt, wobei vierundzwanzig Medienreservoirs 28, die über Medienleitungen 26 mit jeweiligen Düsen 14 verbunden sind, dargestellt sind. Die Medienreservoirs 28 sind bei dem dargestellten Ausführungsbeispiel in der den Düsen 14 gegenüberliegenden Oberfläche des Chips, der den Dosierkopf bildet, strukturiert. Die Medienreservoirs 28 werden vorzugsweise so ausgelegt, daß sie mit Standard-Pipettierautomaten automatisiert mit Flüssigkeiten gefüllt werden können. Dazu können dieselben beispielsweise identische Durchmesser und Abstände besitzen wie die Kammern einer bekannten 348-Well-Mikrotiterplatte. Die Flüssigkeit aus den Medienreservoirs 28 wird vorzugsweise durch Kapillarkräfte über die Medienleitungen 26 zu den Düsen 14 gezogen. Die Medienleitungen 26 dienen dabei dazu, die eng beieinanderliegenden Düsen 14 mit Flüssigkeit aus einem größeren Reservoir 28 zu versorgen.

Die bezugnehmend auf die Fig. 2 bis 4 beschriebenen Düsen können beispielsweise einen Durchmesser von 200 μm aufweisen, wobei die Medienleitungen 26 ebenfalls eine Breite von 200 μm aufweisen können. Somit lassen sich bequem vierundzwanzig Düsen in einem Array aus sechs mal vier Düsen, wie in Fig. 3 zu sehen ist, im gegenseitigen Abstand von 1 mm anordnen. Der limitierende Faktor für die Anzahl der Düsen, die sich in einem Array anordnen lassen, ist die Breite der Verbindungskanäle, welche die Düsen mit den Reservoirs verbinden. Diese Verbindungskanäle müssen zwischen den Düsen nach außen geführt werden. Bei einer Reduzierung der Breite dieser Kanäle lassen sich auch 48, 96 oder mehr Düsen auf einem Dosierkopf unterbringen.

Um zu vermeiden, daß sich die Flüssigkeiten aus verschiedenen Medienleitungen im Bereich der Düsen untereinander vermischen, kann die Oberseite des Chips entweder mit einer hydrophoben Schicht (nicht dargestellt), mit einer Folie oder einem auf die Oberseite des Chips gebondeten weiteren Siliziumchip oder Glas-Chip bedeckt sein. Ein solcher Deckelchip 30 ist in Fig. 5 gezeigt, wobei zu erkennen ist, daß der Deckelchip 30 Öffnungen 32 besitzt, die eine Befüllung der Medienreservoirs 28 ermöglichen. Es kann bevorzugt sein, als Deckelschicht 30 eine elastische Folie zu verwenden, die aufgrund ihrer Nachgiebigkeit Vorteile gegenüber einer starren Abdeckplatte haben kann.

Bei den bezugnehmend auf die Fig. 2 bis 5 beschriebenen Ausführungsbeispielen eines Dosierkopfes kann die Dosierqualität von den Strömungswiderständen der Flüssigkeit in den Medienleitungen abhängen. Es kann daher bevorzugt sein, bei dem erfindungsgemäßen Dosierkopf die direkt über der Düse stehende Flüssigkeitsmasse zu vergrößern, um zu erreichen, daß die Dosierqualität unabhängig von den Strömungswiderständen der Medienleitungen wird. Ausführungsbeispiele von Dosierköpfen, bei denen eine solche Vergrößerung der Flüssigkeitsmasse oberhalb der Düsen realisiert ist, sind in den

Fig. 6 und 7 gezeigt. Wie in Fig. 6 zu sehen ist, ist über den Düsen 14 jeweils eine axiale Steigleitung 34 angeordnet, die sich entgegengesetzt zu der Ausstoßrichtung erstreckt. Diese Steigleitungen können über eine T-förmige Verbindung (nicht dargestellt) nahe der Düse an die Medienleitungen angebunden sein, die sich unverändert an der Oberseite des Chips befinden. Die Steigleitungen 34 befüllen sich mit Flüssigkeit aus den Medienleitungen allein aufgrund von Kapillarkräften. Es sei angemerkt, daß die Medienleitungen aus Gründen der Übersichtlichkeit in den Querschnittansichten der Fig. 5 bis 7 nicht dargestellt sind.

In den Fig. 7a) und 7b) sind zwei Schnittansichten des Dosierkopfes 8, der bei der Vorrichtung, die in Fig. 1 gezeigt ist, verwendet ist, dargestellt, wobei der Schnitt in Fig. 7a) entlang der Querrichtung vier Düsen 14 zeigt, während der Schnitt in Fig. 7b) entlang der Längsrichtung sechs Düsen 14 zeigt, so daß sich wiederum eine Gesamtzahl von vierundzwanzig Düsen ergibt. Wie in den Fig. 7a) und 7b) zu erkennen ist, ist bei dem dargestellten Ausführungsbeispiel über der Deckelschicht 30 eine weitere Schicht 36 angeordnet, die zum einen vergrößerte Medienreservoirs 38 und zum anderen vergrößerte Steigleitungen 40 liefert. Auch diese Steigleitungen 40 befüllen sich mit Flüssigkeit aus den Medienleitungen (nicht dargestellt) allein aufgrund von Kapillarkräften.

Es ist anzumerken, daß auf die angeschlossenen Medienreservoirs sowie den Medienleitungen verzichtet werden kann, wenn die Steigleitungen oder der Düsenbereich direkt durch konventionelle Verfahren, beispielsweise durch Pipettierautomaten oder Mikrodispenser usw. mit Flüssigkeit aufgefüllt werden können. Sofern dies aufgrund der räumlich engen Anordnung nicht möglich ist, sind die größeren außenliegenden Reservoirs nützlich, da sie sehr bequem mit Standard-Pipettierautomaten befüllt werden können und sich die Steigleitungen automatisch über Kapillarkräfte befüllen.

Die nach oben offenen Steigleitungen 34 bzw. 40 bewirken, daß die direkt über der Düse stehende Flüssigkeitsmasse vergrößert ist. Die in den Steigleitungen befindliche Flüssigkeit wird anders als die Flüssigkeit in den Medienleitungen 26 bzw. die Flüssigkeit in den Reservoirren 28 direkt in Richtung Düse beschleunigt und ist über einen minimalen Strömungswiderstand an diese angekoppelt. Wird der Dosierkopf beispielsweise auf eine Bewegung nach unten hin schlagartig abgebremst, beispielsweise durch den in Fig. 1 gezeigten Anschlag 10, so wird die Flüssigkeit aus den Steigleitungen 34 bzw. 40 direkt in Richtung Düsenausgang beschleunigt, wohingegen die in den Reservoirren 28 befindliche Flüssigkeit erst über die Medienleitungen 26 quer zur Beschleunigungsrichtung fließen muß. Dabei muß die Flüssigkeit einen sehr viel größeren Strömungswiderstand überwinden.

Wie bereits oben ausgeführt wurde, sind die Steigleitungen 34 bzw. 40 derart ausgeführt, daß sie aufgrund von Kapillarkräften stets mit Flüssigkeit befüllt sind. Neben den beschriebenen Ausführungsbeispielen, bei denen jede Düse einen eigenen Flüssigkeitsspeicherbereich aufweist, können auch mehrere Düsen eine Düsengruppe bilden und über eine gemeinsame Medienleitung mit derselben Flüssigkeit versorgt werden. Ferner ist es möglich, mehrere Abdeckplatten übereinander zu montieren, um die Packungsdichte der Düsen zu erhöhen, da dann das System der Medienleitungen auf mehrere Ebenen verteilt werden kann. Diese Leitungen auf unterschiedlichen Ebenen können sich dann beispielsweise auch kreuzen.

Patentansprüche

1. Vorrichtung zum Aufbringen zumindest eines Mikrotröpfchens auf ein Substrat (2) mit folgenden Merkmalen:

einem Dosierkopf (8) mit zumindest einer Düsenöffnung (14); und

einer Antriebseinrichtung (4) zum Beaufschlagen des Dosierkopfes (8) mit einer Beschleunigung, derart, daß trägheitsbedingt ein Mikrotröpfchen aus der Düsenöffnung (14) auf das Substrat (2) getrieben wird.

2. Vorrichtung nach Anspruch 1, bei der die Antriebseinrichtung (4) ausgelegt ist, um den Dosierkopf (8) benachbart zu dem Substrat (2) aus einer Bewegung zu dem Substrat (2) hin mit einer negativen Beschleunigung zu beaufschlagen.
3. Vorrichtung nach Anspruch 1, bei der die Antriebseinrichtung (4) ausgelegt ist, um den Dosierkopf (8) aus einer Position benachbart zu dem Substrat mit einer Beschleunigung von dem Substrat weg zu beaufschlagen.
4. Vorrichtung nach Anspruch 1, bei der die Antriebseinrichtung ausgelegt ist, um den Dosierkopf mit einer Schwingung zu beaufschlagen, derart, daß der Dosierkopf im Umkehrpunkt der Schwingung benachbart zu dem Substrat angeordnet ist.
5. Vorrichtung nach Anspruch 1, bei der die Antriebseinrichtung ein einseitig eingespannter Piezo-Biegewandler (4) ist, an dem der Dosierkopf (8) derart angebracht ist, daß eine Beschleunigung des Dosierkopfes (8) zum Substrat (2) hin bewirkbar ist, wobei ferner ein mechanischer Anschlag (10) vorgesehen ist, durch den der Do-

sierkopf (8) benachbart zu dem Substrat (2) abrupt abbremsbar ist.

6. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, die ferner eine Einrichtung zum Erzeugen eines elektrostatischen Feldes zwischen dem Dosierkopf und dem Substrat aufweist.
7. Dosierkopf (8; 20) für eine Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, der einen Dosierkopfkörper (20, 30, 36) aufweist, in dem die zumindest eine Düsenöffnung (14) gebildet ist, wobei der Dosierkopfkörper (20, 30, 36) ferner einen Flüssigkeitsspeicherbereich aufweist, der mit der Düsenöffnung (14) fluidmäßig verbunden ist, derart, daß durch ein Beaufschlagen des Dosierkopfes (8) mit einer Beschleunigung durch die Trägheit einer in dem Flüssigkeitsspeicherbereich vorliegenden Flüssigkeit (16) ein Mikrotröpfchen aus der Düsenöffnung (14) treibbar ist.
8. Dosierkopf (8) nach Anspruch 7, bei dem der Flüssigkeitsspeicherbereich durch eine Steigleitung (34; 40) gebildet ist, die sich in einer Richtung, die entgegengesetzt zu der Richtung, in der das Mikrotröpfchen aus dem Dosierkopf (8) treibbar ist, ist, von der Düsenöffnung (14) weg erstreckt.
9. Dosierkopf nach Anspruch 7 oder 8, bei dem eine Mehrzahl von Düsenöffnungen (14) in einer Oberfläche des Dosierkopfkörpers (20; 30; 36) mit jeweils zugeordneten Flüssigkeitsspeicherbereichen gebildet ist.
10. Dosierkopf nach einem der Ansprüche 7 bis 9, bei dem in dem Dosierkopfkörper (20; 30; 36) für eine oder mehrere Düsenöffnungen (14) ein Medienreservoir (28) vorgesehen ist, das über einen Verbindungskanal (26) mit dem Flüssigkeitsspeicherbereich der jeweiligen Düsenöffnung

fluidmäßig verbunden ist.

11. Dosierkopf nach Anspruch 10, bei dem der Verbindungskanal (26) derart ausgestaltet ist, daß der damit verbundene Flüssigkeitsspeicherbereich durch eine Kapillarwirkung mit Flüssigkeit aus dem Medienreservoir (28) befüllbar ist.
12. Verfahren zum Aufbringen zumindest eines Mikrotröpfchens auf ein Substrat (2) mit folgenden Schritten:
 - a) Befüllen eines mit einer Düsenöffnung (14) fluidmäßig verbundenen Flüssigkeitsspeicherbereichs mit einer Flüssigkeitsmenge, wobei die Düsenöffnung (14) und der Flüssigkeitsspeicherbereich in einem Dosierkopf (8) gebildet sind; und
 - b) Beaufschlagen des Dosierkopfes (8) mit einer Beschleunigung, derart, daß durch die Trägheit der Flüssigkeitsmenge ein Mikrotröpfchen aus der Düsenöffnung (14) getrieben wird.
13. Verfahren nach Anspruch 12, bei dem im Schritt b) der Dosierkopf (8) aus einer Bewegung zum dem Substrat (2) hin abrupt abgebremst wird.
14. Verfahren nach Anspruch 12, bei dem im Schritt b) der Dosierkopf aus einer Position benachbart zu dem Substrat (2) mit einer Beschleunigung, um eine Bewegung von dem Substrat (2) weg zu bewirken, beaufschlagt wird.
15. Verfahren nach Anspruch 12, bei dem der Dosierkopf (8) im Schritt b) mit der Beschleunigung beaufschlagt wird, indem der Dosierkopf (8) einer Schwingung unterworfen wird.
16. Verfahren nach einem der Ansprüche 12 bis 15, bei dem

der Schritt a) für eine Mehrzahl von Düsenöffnungen (14), die in einem Dosierkopf angeordnet sind, durchgeführt wird, wobei die den Düsenöffnungen (14) zugeordneten Flüssigkeitsspeicherbereiche mit unterschiedlichen Analyten befüllt werden, derart, daß im Schritt b) ein Array von unterschiedlichen Analyten auf dem Substrat (2) erzeugt wird.

**Vorrichtung und Verfahren zum Aufbringen von
Mikrotröpfchen auf ein Substrat**

Zusammenfassung

Eine Vorrichtung zum Aufbringen zumindest eines Mikrotröpfchens auf ein Substrat umfaßt einen Dosierkopf mit zumindest einer Düsenöffnung. Eine Antriebseinrichtung ist vorgesehen, um den Dosierkopf mit einer Beschleunigung zu beaufschlagen, derart, daß trägheitsbedingt ein Mikrotröpfchen aus der Düsenöffnung auf das Substrat getrieben wird.

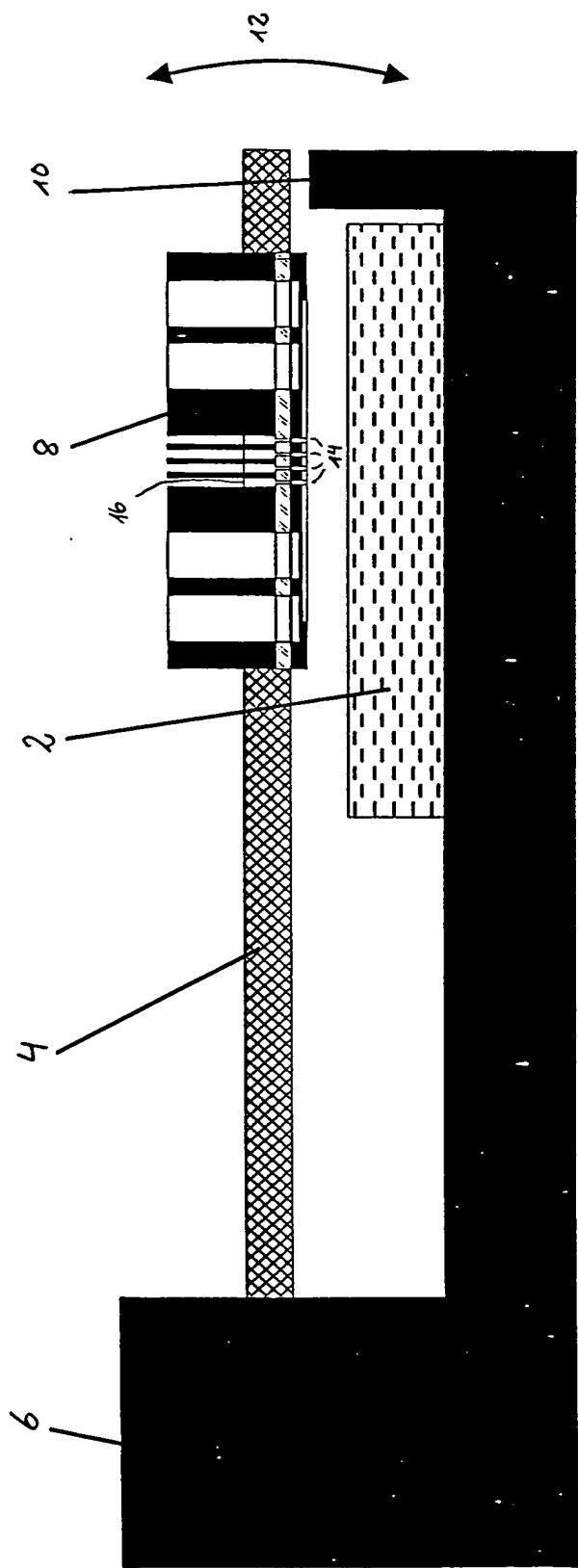


Fig. 1

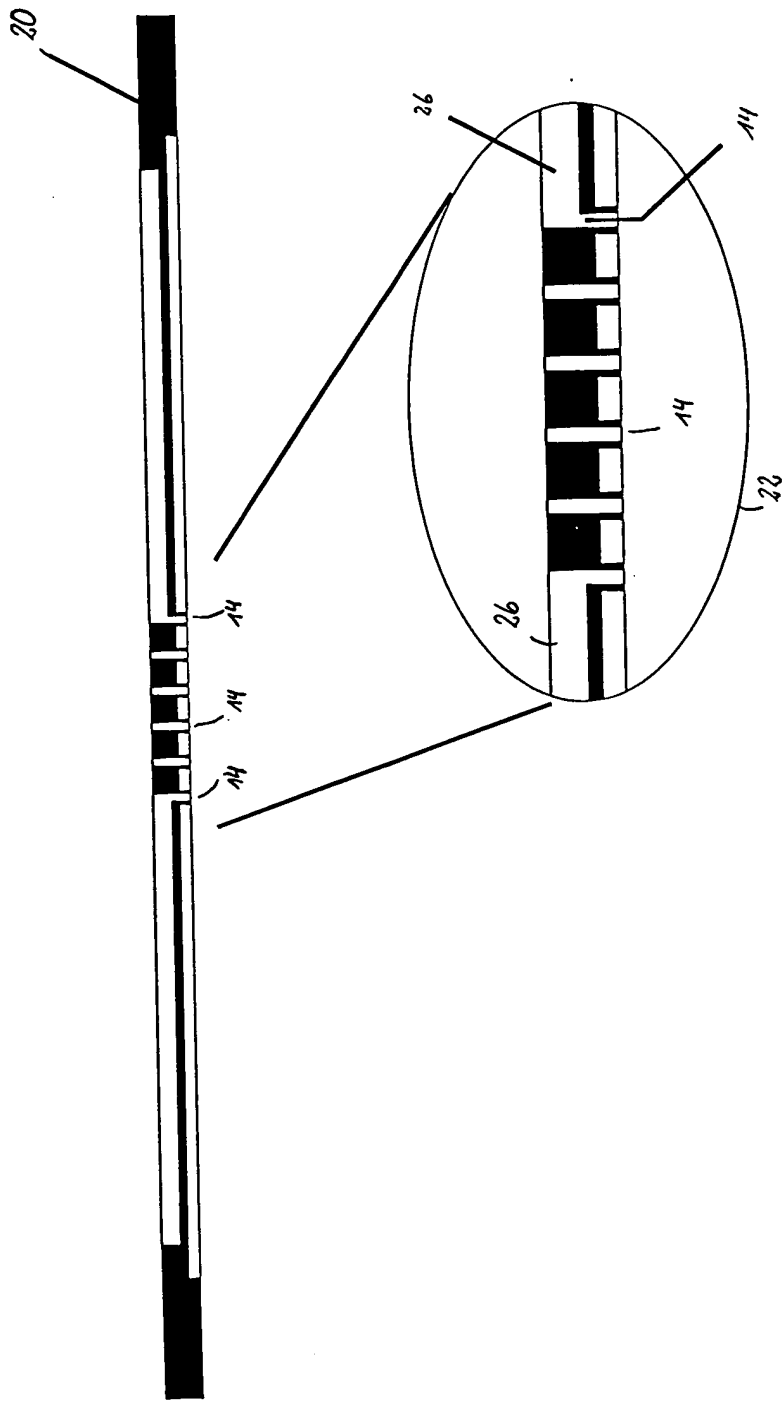


Fig. 2

24

14

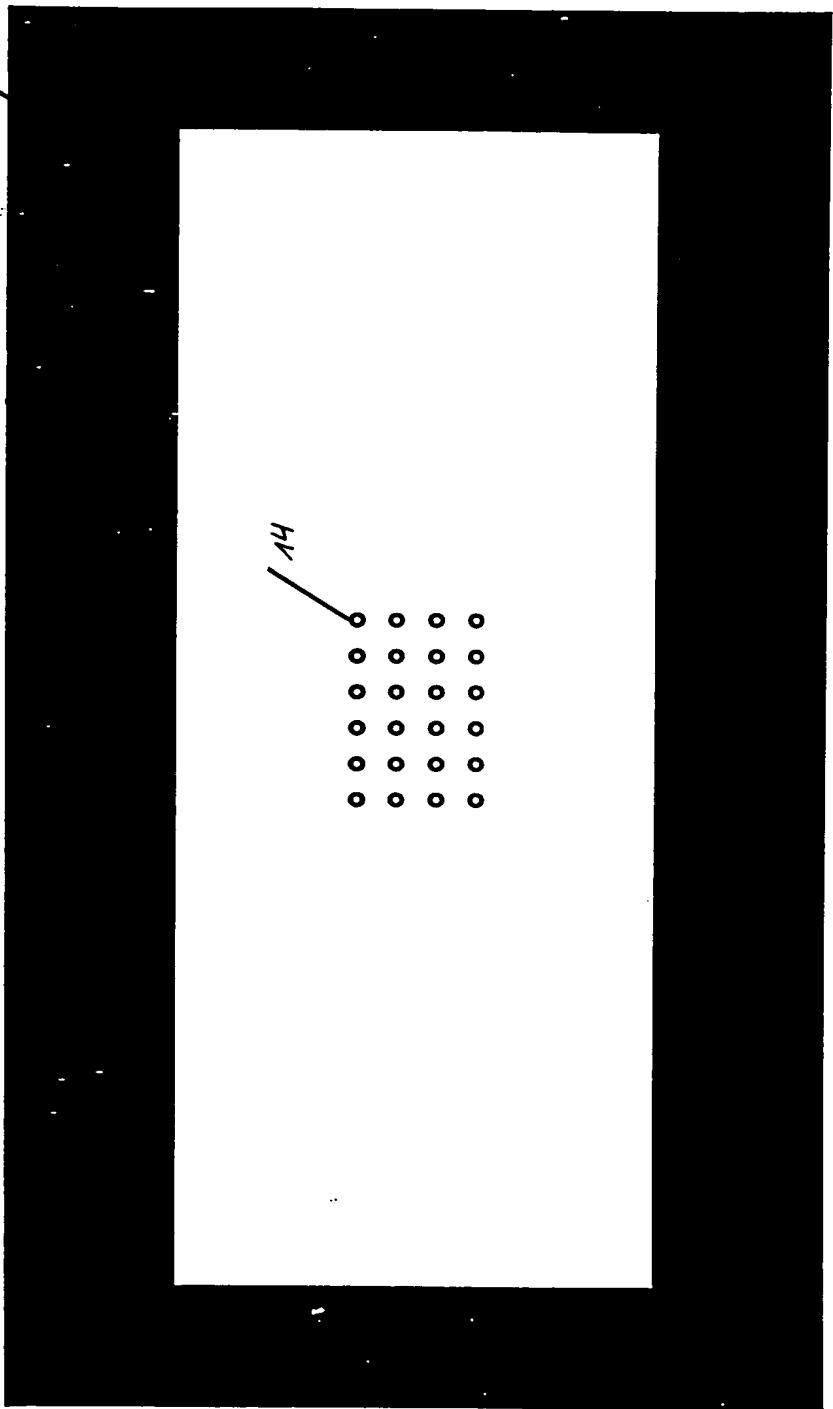


Fig. 3

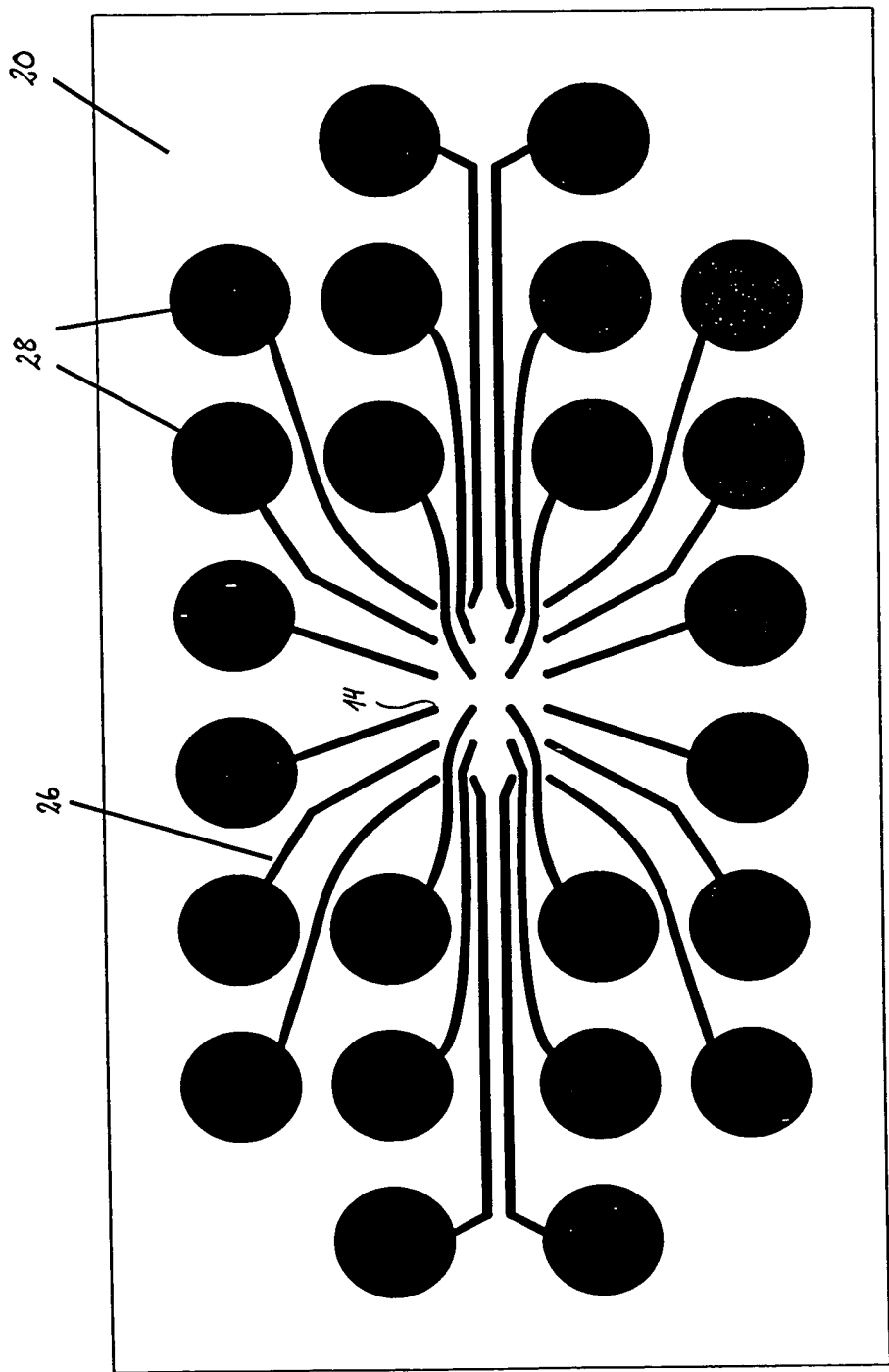


Fig. 4

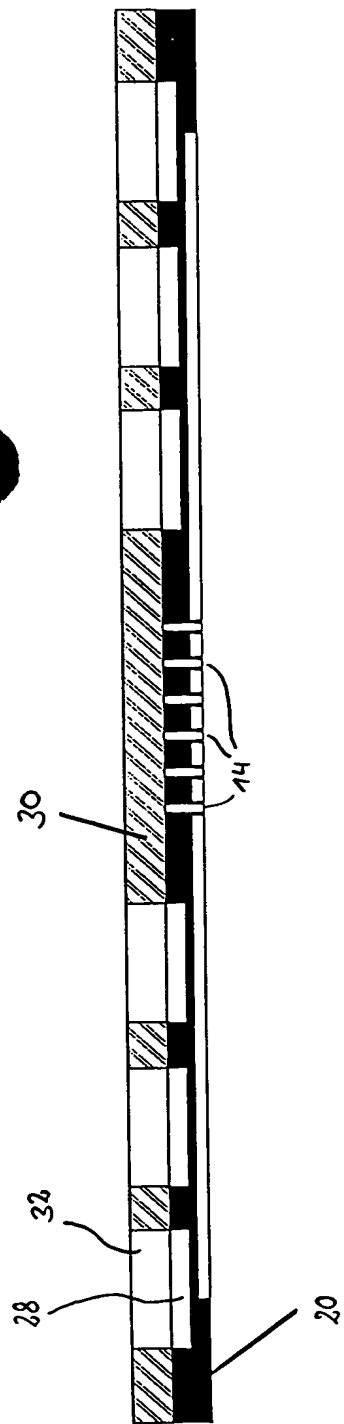


Fig. 5

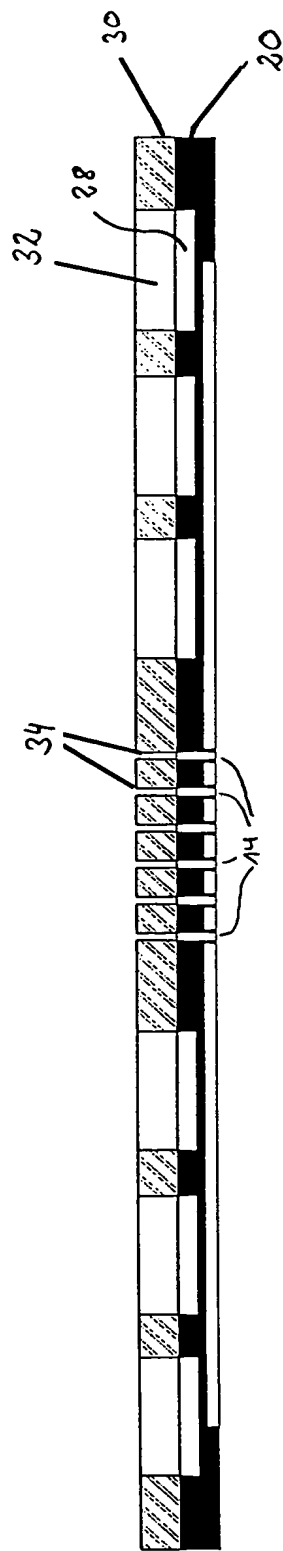


Fig. 6

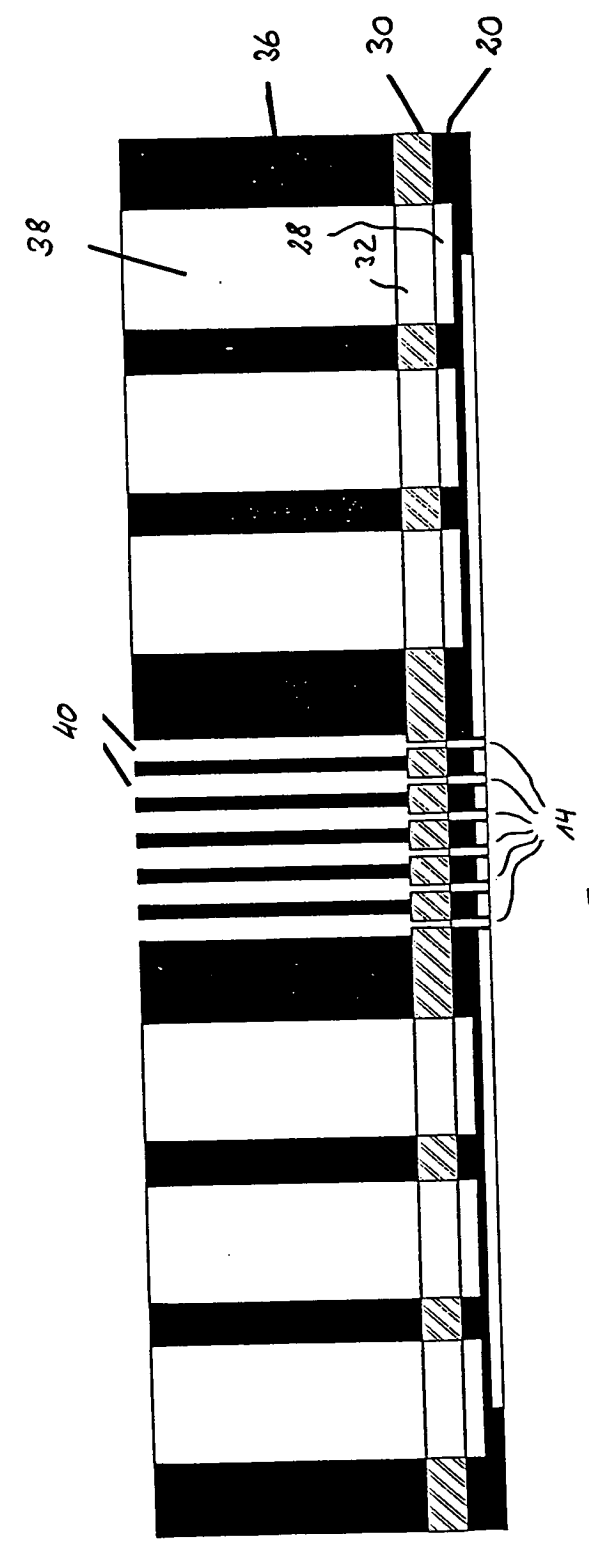
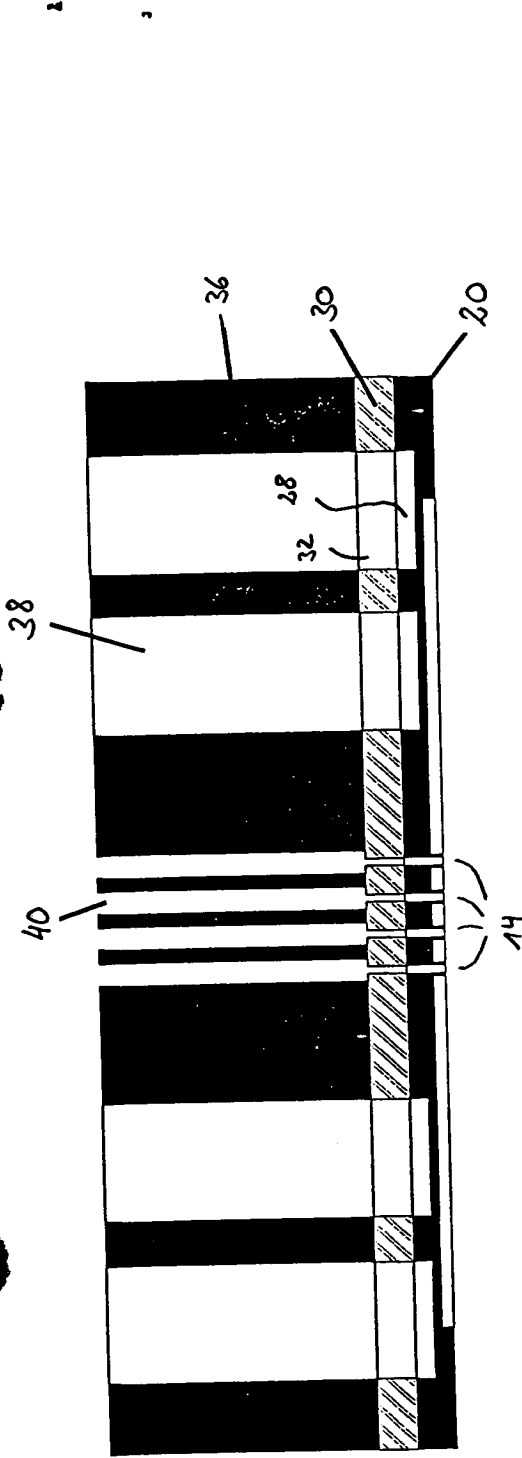


Fig. 7

